

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. Oktober 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/72690 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 231/00, (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).  
233/54, 233/15
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02924 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
15. März 2001 (15.03.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
100 15 279.1 28. März 2000 (28.03.2000) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): RODEFELD, Lars [DE/DE]; Hammerweg 35, 51375 Leverkusen (DE). HÖPFNER, Thomas [DE/DE]; Bertramstr. 73, 51103 Köln (DE). KLAUSENER, Alexander [DE/DE]; Schiffesweg 18, 50259 Pulheim (DE). BEHRE, Horst [DE/DE]; Zur alten Linde 12, 51519 Odenthal (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING N-BUTYRYL-4-AMINO-3-METHYL-METHYL BENZOATE AND THE NOVEL COMPOUND N-(4-BROMINE-2-METHYLPHENYL)-BUTANAMIDE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON N-BUTYRYL-4-AMINO-3-METHYL-BENZOE SäUREMETHYLESTER UND DIE NEUE VERBINDUNG N-(4-BROM-2-METHYLPHENYL)-BUTANAMID

(57) Abstract: According to the invention, N-butyryl-4-amino-3-methyl-methyl benzoate is obtained in a particularly advantageous manner by, initially, reacting o-toluidine with butyric acid chloride, by brominating the reaction product and by reacting the bromide obtained therefrom with carbon monoxide and methanol in the presence of a palladium catalyst. The invention also relates to the important novel chemical compound N-(4-bromine-2-methylphenyl)-butanamide.

(57) Zusammenfassung: N-Butyryl-4-amino-3-methyl-benzoesäuremethylester wird in besonders vorteilhafter Weise ausgehend von o-Toluidin durch Umsetzung mit Buttersäurechlorid, Bromierung des Reaktionsprodukts und Umsetzung des erhaltenen Bromids mit Kohlenmonoxid und Methanol in Gegenwart eines Palladiumkatalysators erhalten. Die Erfindung umfasst auch die dabei wichtige neue chemische Verbindung N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid.

Best Available Copy

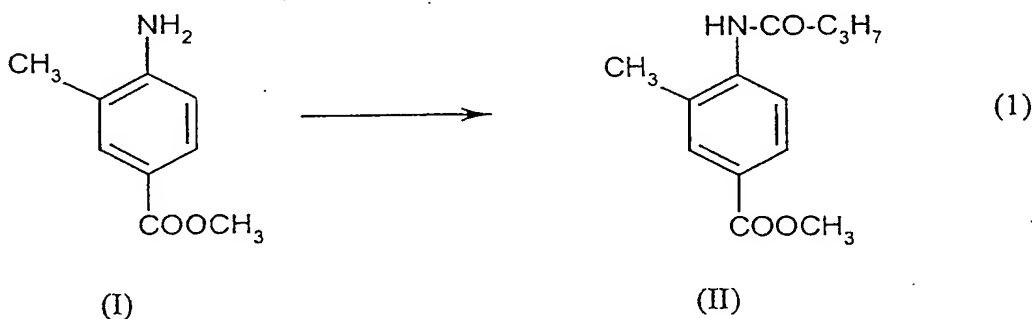
WO 01/72690 A2

Verfahren zur Herstellung von N-Butyryl-4-amino-3-methyl-benzoesäuremethylester und die neue Verbindung N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von N-Butyryl-4-amino-3-methyl-benzoesäuremethylester und die neue chemische Verbindung N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid.

10 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure ist ein wertvoller Angiotensin-Antagonist, insbesondere ein wertvoller Angiotensin-II-Antagonist (siehe EP-A 502 314). Im folgenden wird diese Carbonsäure auch kurz Antagonist genannt.

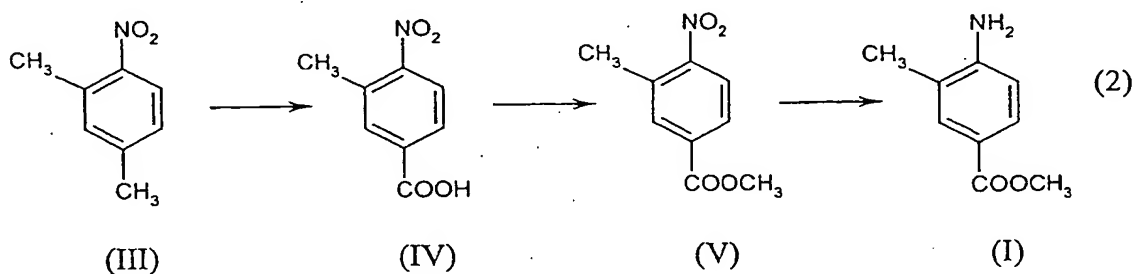
15 In J. Med. Chem. 1993, 4040 wird eine Synthese des Antagonisten beschrieben, bei der man von 4-Amino-3-methyl-benzoesäuremethylester (I) ausgeht, der mit Buttersäurechlorid zum N-Butyryl-4-amino-3-methyl-benzoesäuremethylester (II) umgesetzt wird (siehe folgendes Reaktionsschema (1)).



Die Verbindung (II) wird dann in weiteren Schritten zum Antagonisten umgesetzt.

25 Die benötigte Ausgangsverbindung der Formel (I) ist nur in unvorteilhafter Weise zugänglich. So kann man von 4-Nitro-m-xylol (III) ausgehen, dieses durch Oxidation in 4-Nitro-2-methyl-benzoesäure (IV) überführen (siehe Liebigs Ann. Chem. 144. 163 (1867)), das man zum 4-Nitro-2-methyl-benzoesäuremethylester (V) verestern

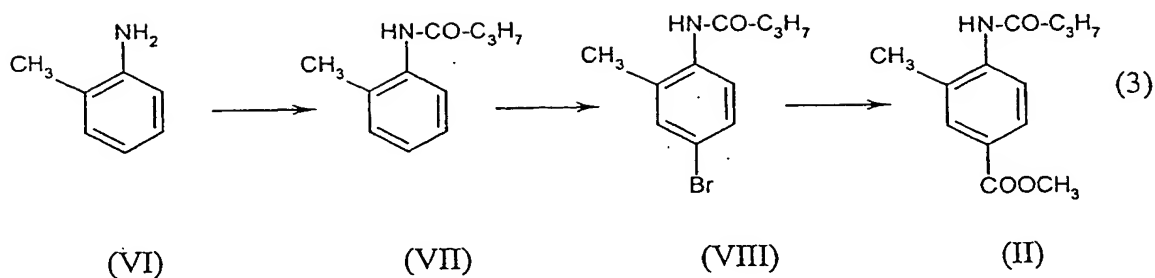
(siehe Chem. Ber. 102, 2502 (1969)) und diesen zum 4-Amino-3-methyl-benzoesäuremethylester reduziert (I) (siehe Chem. Ber. a.a.O.). Dieses Verfahren zur Herstellung der Verbindung (II) wird durch das folgende Reaktionsschema (2) illustriert.



Wie ersichtlich besteht das bekannte Verfahren zur Herstellung der Verbindung (II) aus vier Einzelstufen, wobei die erste Stufe (III) → (IV) besonders nachteilig ist, weil sie lange Reaktionszeiten benötigt und sie nur unselektiv und deshalb mit niedrigen Ausbeuten zu (IV) führt. Gemäß J.O.C. 32, 134 (1967) wird eine Reaktionszeit von 20 Stunden benötigt und die Ausbeuten liegen bei 22,5 bis 27 %.

Es besteht deshalb immer noch das Bedürfnis nach einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung (II), bei dem weniger Stufen notwendig sind und die Verbindung (II) in vorteilhafter Weise erhalten werden kann.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von N-Butyryl-4-amino-3-methylbenzoesäuremethylester (II) gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man o-Toluidin (VI) mit Buttersäurechlorid zu N-(2-Methylphenyl)-butanamid (VII) umsetzt, dieses zu N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid (VIII) bromiert und dieses durch Umsetzung mit Kohlenmonoxid und Methanol in Gegenwart eines Palladiumkatalysators in N-Butyryl-4-amino-3-methylbenzoesäuremethylester (II) überführt. Das folgende Reaktionsschema (3) erläutert das erfindungsgemäße Verfahren.



Die Stufen (VII)  $\rightarrow$  (VIII) und (VIII)  $\rightarrow$  (II) sind dabei besonders überraschend vor-  
 5 teilhaft, denn sie liefern (VIII) bzw. (II) jeweils in Ausbeuten von über 95 %.

Die erste Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens, die Umsetzung der Verbindung  
 (VI) mit Buttersäurechlorid zur Verbindung (VII), kann beispielsweise durchgeführt  
 werden, indem man die Verbindung (VI) in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem  
 10 aromatischem Lösungsmittel wie Chlorbenzol, Toluol oder Xylol vorlegt und  
 anschließend bei Temperaturen von beispielsweise 50 bis 100°C Buttersäurechlorid  
 zudosiert. Dabei entsteht zunächst neben der gewünschten Verbindung (VII) auch  
 das o-Toluidin-Hydrochlorid, das sich gewünschtenfalls durch weiteres Erhitzen  
 vollständig zum Amid umsetzen läßt. Der Fortgang der Reaktion läßt sich über die  
 15 Entstehung von Chlorwasserstoff verfolgen. Zur Vernichtung eventuell verbleibender  
 Reste Buttersäurechlorid kann Methanol nachgesetzt werden. Nach Abkühlen der  
 Reaktionslösung fällt das Amid (VII) aus und läßt sich z.B. durch Filtration mit einer  
 Reinheit von im allgemeinen über 98 % und in Ausbeuten von im allgemeinen 92 bis  
 95 % isolieren.

Die zweite Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens, die Bromierung der Verbin-  
 dung (VII) zu Verbindung (VIII), kann beispielsweise durchgeführt werden, indem  
 man die Verbindung (VII) in Essigsäure vorlegt, bei 10 bis 80°C die 1 bis 1,3 molare  
 Menge elementares Brom zusammen mit weiterer Essigsäure zufügt, das Gemisch  
 25 bei 10 bis 80°C 20 Minuten bis 3 Stunden nachrührt, danach die 0,5 bis 5-fache  
 Volumenmenge Wasser zufügt, den nunmehr vorliegenden Niederschlag abtrennt,  
 mit Wasser wäscht und im Vakuum trocknet. Man kann so die Verbindung (VIII),

d.h. N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid, in Ausbeuten von im allgemeinen über 95 % und in Reinheiten von im allgemeinen über 99 % erhalten.

5 Die dritte Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens, die Überführung der Verbindung (VIII) durch Umsetzung mit Kohlenmonoxid und Methanol in Gegenwart eines Palladiumkatalysators zur Verbindung (II), kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man die Verbindung der Formel (VIII) und einen Palladiumkatalysator in einem Druckgefäß vorlegt, danach ein Gemisch aus Methanol, gegebenenfalls einen oder mehreren von Methanol verschiedenen Lösungsmitteln und einer Base zufügt,  
10 dann bei 90 bis 160°C 2 bis 30 bar Kohlenmonoxid aufdrückt und diesen Druck aufrecht erhält, bis kein Kohlenmonoxid mehr aufgenommen wird.

In der dritten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahren kann Methanol als Reaktionspartner und als Lösungsmittel dienen. Man kann gegebenenfalls zusätzlich ein oder  
15 mehrere von Methanol verschiedene organische Lösungsmittel einsetzen. Bevorzugte zusätzliche organische Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Cyclohexan, Heptan, Benzol, Toluol, die isomeren Xylole und deren Mischungen, Chlorkohlenwasserstoffe wie Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Methylenchlorid und Hexachlorethan, Nitrile wie Acetonitril, Amide wie Dimethylformamid und Ether wie  
20 Dioxan und Tetrahydrofuran. Die Verwendung solcher Lösungsmittel ist vorteilhaft, wenn dadurch die Löslichkeit des Kohlenmonoxids in der Lösung erhöht wird. Dann kann diese Reaktionsstufe bei relativ niedrigeren Drucken durchgeführt werden, was vor allem im technischen Maßstab mit weniger apparativem und sicherheitstechnischen Aufwand verbunden ist.

25 Als Palladiumkatalysatoren kommen z.B. solche des Typs  $\text{Pd}(\text{P Ph}_3)_2\text{X}_2$  mit  $\text{Ph} =$  gegebenenfalls substituiertem Phenyl und  $\text{X} =$  Halogen in Frage, die man auch in situ aus  $\text{PdX}_2$  und  $\text{PPh}_3$  herstellen kann. Die Triphenylphosphinkomponente kann auch im Überschuss eingesetzt werden. Bezogen auf die Verbindung (VIII) kann man  
30 beispielsweise 0,1 bis 1 Mol-% Palladiumkatalysator einsetzen.

Als Basen kommen beispielsweise Carbonate, Hydrogencarbonate und Acetate von Alkalimetallen in Frage. Bevorzugt sind jedoch primäre, sekundäre und tertiäre Amine, insbesondere Tri-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkylamine. Bezogen auf 1 Mol der Verbindung (VIII) kann man beispielsweise 0,9 bis 5 Mol, vorzugsweise 1,05 bis 2 Mol Base einsetzen.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann die Verbindung (II) in einem nur 3-stufigen Verfahren mit guten Ausbeuten hergestellt und in guten Reinheiten erhalten werden. Die Ausbeute beim erfindungsgemäßen Verfahren beträgt über alle 3 Stufen im allgemeinen 90 bis 95 %. Das ist eine wesentliche Verbesserung der Zugänglichkeit zur Verbindung (II) und zu den aus der Verbindung (II) herstellbaren Antagonisten.

Eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist eine Synthese von (VIII) ohne Zwischenisolierung der Verbindung (VII). Dies ist technisch von Vorteil, da die Zwischenisolierung einer Verbindung immer zusätzliche Aggregate benötigt, die den Prozeß verlangsamen und in der Regel durch Isolationsverluste und Rückstände, z.B. in Mutterlaugen, die Ausbeute verringern.

Bei dieser Ausführungsform wird zunächst vorgegangen, wie zur Herstellung der Verbindung (VII) beschrieben. Von der durch Amidierung erhaltenen rohen Lösung von (VII) wird nach der Butyrylierung das inerte Lösungsmittel destillativ entfernt. Um verbleibende Reste des inerten Lösungsmittels zu entfernen, kann zur Schmelze der Verbindung (VII) Wasser hinzugefügt und wieder abdestilliert werden. Das so erhaltene rohe (VII) kann dann mit einem zur Bromierung geeigneten Lösungsmittel versetzt werden. Bevorzugt ist dies Essigsäure, Ameisensäure, Propionsäure oder ihre Gemische mit Wasser in allen Verhältnissen sowie verdünnte Mineralsäuren wie Schwefelsäure oder nur Wasser. Ebenfalls möglich ist die Bromierung in einem inerten Lösungsmittel unter Zusatz von Lewis-Säuren, wie z.B. Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Eisenbromid oder unter Zusatz von elementarem Eisen. Besonders bevorzugt sind Essigsäure sowie Gemische von Essigsäure und Wasser.

Zu dieser Reaktionsmischung wird bei Temperaturen von 10 bis 130°C, bevorzugt 30 und 60°C direkt Brom gegeben. Bezogen auf ein Mol der Verbindung (VII) kann 0,9 bis 1,1 Mol Brom bevorzugt 1 bis 1,05 Mol zugegeben werden.

5      Aufgrund der hierbei entstehenden Bromwasserstoffsäure kann das eingesetzte wertvolle Brom nur zur Hälfte umgesetzt werden. Diese Ausführungsform sieht daher auch vor, nur 0,45 bis 0,95 Mol Brom auf 1 Mol der Verbindung (VII) einzusetzen und die weitere Bromierung über eine Reoxidation der Bromwasserstoffsäure mit einem Oxidationsmittel, bevorzugt Wasserstoffperoxid, in einer Menge ergänzend  
10      auf 1 Mol durchzuführen.

Man kann die Bromierung auch mit Bromwasserstoffsäure durchführen, nach deren Zugabe ein Oxidationsmittel zugefügt wird. Beispielsweise kann man 0,9 bis 1,1 Mol Bromwasserstoffsäure pro Mol der Verbindung (VII) und eine äquivalente  
15      Menge Oxidationsmittel, vorzugsweise Wasserstoffperoxid, verwenden. Gegebenenfalls kann man die Bromwasserstoffsäure als Lösung in Wasser einsetzen. Anstelle von Bromwasserstoffsäure kann man auch Bromide verwenden, vorzugsweise Kaliumbromid. Bromide kann man als solche oder in beispielsweise wässriger Lösung einsetzen.

20      Technisch problematisch bei allen oben beschriebenen Synthesen ist, dass das Produkt (VIII) bei der Bromierung aufgrund seiner Löslichkeitseigenschaften nach ca. 30 bis 70 % des Reaktionsfortganges spontan und als feiner Feststoff ausfällt. Die dadurch entstehende Suspension läßt sich nur noch schwer rühren. Eine technische  
25      Umsetzung ist deshalb nur unter hohem Aufwand durchführbar.

Dieses Problem konnte überraschend gelöst werden, indem die Bromierung in Form einer gleichzeitigen Dosierung – mit einer Toleranz des jeweiligen Vorlaufs eines der Volumenströme von bis zu 20 %, vorzugsweise 10 bis 20 % - einerseits des Broms  
30      bzw. des Broms und des Oxidationsmittels und andererseits des rohen (VII) gegebenenfalls einer Mischung aus (VII) und dem zur Bromierung geeigneten Lösungsmittel-

tel, durchführt. Die Dosierung kann in eine Vorlage erfolgen, in der ein Teil des zur Bromierung geeigneten Lösungsmittels vorliegt. Auch diese Ausführungsform ist Bestandteil des erfindungsgemäßen Verfahrens. Bevorzugt als Vorlage sind Mischungen von Essigsäure und Wasser im Verhältnis 0,2 zu 0,8 bis 0,8 zu 0,2. 5 Besonders bevorzugt 0,25 zu 0,75 bis 0,5 zu 0,5. Weiterhin wurde das Kristallisationsverhalten verbessert, indem vor der Bromierung zur Vorlage sowie Verbindung (VIII) gegeben wurden (etwas löslich), bis eine Suspension vorlag.

Die Verbindung der Formel (VIII) ist neu. Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb auch die Verbindung der Formel (VIII), d.h. N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid. 10 Die Herstellbarkeit dieser Verbindung ist weiter oben beschrieben worden. Sie stellt die Schlüsselsubstanz im erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (II) dar. Ihr Auffinden ermöglichte den verbesserten Zugang zur Verbindung der Formel (II) und den daraus herstellbaren Antagonisten.

15



## Beispiele

### Beispiel 1     Synthese von N-(2-Methylphenyl)-butanamid (VII)

5     1128,6 g o-Toluidin wurden in 500 ml Toluol vorgelegt und auf 90°C erhitzt. Man ließ 134,3 g Buttersäurechlorid innerhalb von 2 Stunden zutropfen. Nach Dosierende wurde auf Rückfluß erhitzt und bis zum Ende der Gasentwicklung bei dieser Temperatur nachgerührt. Man ließ auf 70°C abkühlen, gab 12 ml Methanol zu und ließ eine  
10     Stunde nachrühren. Zur Entfernung des Methanols wurde aufgeheizt und 70 ml abdestilliert. Danach wurden 300 ml Toluol abdestilliert und 400 ml Cyclohexan wieder hinzugefügt. Man ließ auf 10°C abkühlen und erhielt durch Filtration nach dem Trocknen 199,5 g (92 % Ausbeute) des Produktes in 98 % Reinheit.

### Beispiel 2     Synthese von N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid (VIII)

15     30 g N-Butyryl-o-toluidin und 150 g Eisessig wurden bei 30°C vorgelegt. Hierzu wurde unter Rühren eine Lösung von 33 g Brom in 66 g Eisessig zugefügt und anschließend 1 Stunde bei 25 bis 30°C nachgerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden dann 300 ml Wasser hinzugefügt und nach kurzem Nachrühren filtriert, die  
20     Kristalle mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 42,5 g (98 % Ausbeute) N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid in 99,4 %iger Reinheit erhalten.

#### **Physikalische Daten:**

25     Schmelzpunkt:                      146 bis 147°C  
IR-Spektrum:                          3275cm<sup>-1</sup>, 1649 cm<sup>-1</sup>  
1H-NMR-Spektrum bei 400 MHz:    δ = 0.93 (t, 3H), 1.62 (qt, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.31 (t, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 9.27 (s, 1H).

**Beispiel 3**      Synthese von (N-Butyryl)-4-amino-3-methyl-benzoesäuremethylester  
(II) ohne zusätzliches Lösungsmittel

In einem Druckautoklaven wurden 90 g N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid  
(erhalten gemäß Beispiel 2), 1,26 g Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und  
3,78 g Triphenylphosphin vorgelegt. Der Autoklav wurde verschlossen, mit Stick-  
stoff gespült und eine sauerstofffreie Lösung von 78 g Tributylamin in 400 ml  
Methanol hinzugefügt. Der Autoklav wurde evakuiert, dann wurden 10 bar Kohlen-  
monoxid aufgedrückt und auf 130°C erhitzt. Der Druck wurde für 4 Stunden auf 14  
bar gehalten. Eine HPLC-Analyse (mit externem Standard) des Reaktionsgemisches  
zeigte die Bildung (N-Butyryl)-4-amino-3-methyl-benzoesäuremethylester in einer  
Ausbeute von 95 % an.

Danach wurde die Reaktionslösung durch Aufkochen mit Aktivkohle vom Kataly-  
sator befreit und anschließend bei 80°C mit 500 ml Wasser versetzt. Gleichzeitig  
wurde soviel Methanol durch Destillation entfernt wie möglich. Das Produkt fiel aus  
und wurde durch Filtration isoliert. Man erhielt 73,4 g farblose Kristalle (88 % Aus-  
beute) in 99,5 %iger Reinheit.

**Beispiel 4**      Synthese von (II) mit zusätzlichen Lösungsmitteln

In einem Autoklaven wurden 20 g der Verbindung (VIII) zusammen mit 0,56 g  
Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid und 3,36 g Triphenylphosphin vorge-  
legt. Der Autoklav wurde verschlossen und mit Stickstoff gespült. Hierzu wurde eine  
zuvor entgaste und unter Sauerstoffausschluß gehaltene Lösung aus 21,7 g Tri-n-  
butylamin, 100 ml Methanol, 100 ml Chlorbenzol und 400 ml Toluol gegeben. Der  
Autoklav wurde evakuiert und auf 120°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurden  
6 bar Kohlenmonoxid aufgedrückt und der Ansatz gerührt bis kein Kohlenmonoxid  
mehr aufgenommen wurde. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen aus  
dem Autoklav entnommen, vom Katalysator und durch Aufkochen mit Aktivkohle

befreit. Eine HPLC-Analyse ergibt einen Umsatz von 84,4 % mit einer Selektivität von 93 %.

5      **Beispiel 5**      Synthese von N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid (VIII) über  
Brom/Wasserstoffperoxid-Bromierung

260 g Toluol und 85,7 g o-Toluidin wurden vorgelegt und die Lösung auf 90°C erwärmt. Bei 85-95°C ließ man 89,5 g Buttersäurechlorid zutropfen. Nach Dosierende wurde der Tropftrichter mit 86 g Toluol nachgespült, dann das Gemisch auf  
10 Rückfluß aufgeheizt und bis zum Ende der Gasentwicklung plus einer Stunde Nachreaktionszeit nachgerührt. Danach wurde auf 70-75°C abgekühlt. Es wurden 8 g Methanol zugegeben und eine Stunde bei 75°C gerührt. Zur Entfernung von Methanol und Toluol wurden aufgeheizt (110-130°C) und abdestilliert. Gegen Ende der Destillation wurden 50 g Wasser zugegeben und wieder abdestilliert, um restliches  
15 Toluol zu entfernen. Anschließend wurde auf 90°C abgekühlt. Danach wurden 850 g Essigsäure zugegeben und die Lösung auf 50°C abgekühlt. Hierzu ließ man langsam 67,1 g Brom tropfen. Anschließend wurden bei 50°C 28,6 g Wasserstoffperoxid-Lösung zudosiert. Man ließ eine Stunde nachrühren. Dabei fiel das Produkt sehr voluminös und kaum rührbar aus. Die Suspension wurde in 1500 g Wasser eingetra-  
20 gen und der Reaktor einmal mit 500 g Essigsäure ausgespült. Die Suspension wurde filtriert und mit 2 mal je 500 g Wasser gewaschen. Man erhielt nach dem Trocknen 194,3 g Verbindung (VIII) (95,8 % Ausbeute) mit einer Reinheit von 99,0 %.

25      **Beispiel 6**      Synthese von N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid (VIII) über  
Brom-Bromierung, simultandosiert

a)      3087,5 g Toluol wurden bei 20°C vorgelegt. Hierzu wurden 814,2 g o-Toluidin gegeben. Gleichzeitig wurde die Lösung auf 90°C aufgeheizt. Bei 85-95°C wurden 850,3 g Buttersäurechlorid innerhalb von 2 Stunden zudosiert.  
30 Nach Dosierende wurde auf Rückfluß aufgeheizt und bis zum Ende der Gasentwicklung plus eine Stunde Nachreaktionszeit nachgerührt. Danach wurde

auf 70-75°C abgekühlt. Es wurden 76 g Methanol zugegeben und eine Stunde bei 75°C gerührt. Zur Entfernung von Methanol und Toluol wurde aufgeheizt (110-130°C) und 2600 g Destillat abdestilliert. Gegen Ende der Destillation wurden 475 g Wasser zugegeben und wieder abdestilliert, um restliches Toluol zu entfernen. Insgesamt wurden 950 g Destillat abgenommen. Anschließend wurde auf 90°C abgekühlt. Es folgte die Zugabe von 3000 g Essigsäure, wonach die Reaktionslösung auf 20°C abgekühlt wurde.

- b) 3000 g Wasser, 3000 g Essigsäure und 30 g Verbindung (VIII) wurden vorgelegt und auf 50°C erwärmt. Hierzu wurden bei 50°C simultan 1225,5 g Brom und die Essigsäurelösung der Verbindung (VII), erhalten gemäß a), innerhalb von 8 Stunden zudosiert. Man ließ eine Stunde nachrühren. Zu dem Reaktionsgemisch wurden anschließend innerhalb von 2 Stunden 4000 g Wasser zugepumpt, auf 20°C abgekühlt und bei 20°C eine Stunde nachgerührt. Die Suspension wurde auf einen Filter überführt und abgesaugt. Das Produkt wurde mit 3 x 2375 g Wasser gewaschen. Man erhielt nach dem Trocknen 1755,6 g Verbindung (VIII) (90,2 % Ausbeute) mit einer Reinheit von 99,0 %.

**Beispiel 7**    Synthese von N-(4-Brom-2-methylphenyl)butanamid (VIII) über Brom/Wasserstoffperoxid-Bromierung simultandosiert

- a) 823,3 g Toluol wurden bei 20°C vorgelegt. Hierzu wurden 217,1 g o-Toluidin gegeben. Gleichzeitig wurde die Lösung auf 90°C aufgeheizt. Bei 85-95°C wurden 226,7 g Buttersäurechlorid innerhalb von 2 Stunden zudosiert. Nach Dosierende wird auf Rückfluß aufgeheizt und bis zum Ende der Gasentwicklung plus eine Stunde Nachreaktionszeit nachgerührt. Danach wurde auf 70-75°C abgekühlt. Es wurden 20 g Methanol zugegeben und 1 Stunde bei 75°C gerührt. Zur Entfernung von Methanol und Toluol wurde aufgeheizt (110-130°C) und 808 g Destillat abdestilliert. Gegen Ende der Destillation wurden 126 g Wasser zugegeben und wieder abdestilliert, um restliches Toluol zu

entfernen. Insgesamt wurden 934 g Destillat abgenommen. Anschließend wurde auf 90°C abgekühlt. Es folgte die Zugabe von 400 g Essigsäure, wonach die Reaktionslösung auf 20°C abgekühlt wurde.

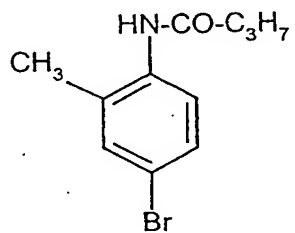
- 5      b)      933 g Wasser, 666 g Essigsäure und 8 g Verbindung (VIII) wurden vorgelegt und auf 50°C erwärmt. Hierzu wurden bei 50°C sumultan 161,1 g Brom und 50 % der Essigsäurelösung der Verbindung (VII), erhalten gemäß a), innerhalb von 4 Stunden zudosiert. Anschließend wurde bei der gleichen Temperatur 115,2 g 30 %ige Wasserstoffperoxidlösung zudosiert. Nach beendeter  
10      Reaktion wurden 1066 g Wasser hinzugefügt und auf 20°C abgekühlt. Nach Filtration und Trocknung erhielt man 462,7 g Verbindung (VIII) (80 % Ausbeute) mit einer Reinheit von 89,6 %.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N-Butyryl-4-amino-3-methyl-benzoesäuremethylester, dadurch gekennzeichnet, dass man o-Toluidin mit Buttersäurechlorid zu N-Butyryl-2-methyl-anilin umsetzt, dieses zu N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid bromiert und dieses durch Umsetzung mit Kohlenmonoxid und Methanol in Gegenwart eines Palladiumkatalysators in N-Butyryl-4-amino-3-methyl-benzoesäuremethylester überführt.  
5
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die erste Stufe durchführt, indem man o-Toluidin in einem inerten Lösungsmittel vorlegt und anschließend bei Temperaturen von 50 bis 100°C Buttersäurechlorid zudosiert.
- 15 3. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die zweite Stufe durchführt, indem man N-Butyryl-2-methyl-anilin in Essigsäure vorlegt, bei 10 bis 80°C die 1 bis 1,3 molare Menge elementares Brom zusammen mit weiterer Essigsäure zufügt, das Gemisch bei 10 bis 80°C 20 Minuten bis 3 Stunden nachrührt, danach die 0,5 bis 5-fache Volumenmenge Wasser zufügt, den vorliegenden Niederschlag abtrennt, mit Wasser wäscht und im Vakuum trocknet.  
20
- 25 4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die dritte Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens durchführt, indem man N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid und einen Palladiumkatalysator in einem Druckgefäß vorlegt, danach ein Gemisch aus Methanol, gegebenenfalls einem oder mehreren von Methanol verschiedenen Lösungsmitteln und einer Base zufügt, dann bei 90 bis 160°C 2 bis 30 bar Kohlenmonoxid aufdrückt und diesen Druck aufrecht erhält, bis kein Kohlenmonoxid mehr aufgenommen wird.  
30

5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Palladiumkatalysatoren solche des Typs  $\text{Pd}(\text{P Ph}_3)_2\text{X}_2$  mit  $\text{Ph}$  = gegebenenfalls substituiertem Phenyl und  $\text{X}$  = Halogen einsetzt.
- 5 6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man in der dritten Stufe eine Base zusetzt.
7. Verfahren zur Herstellung von N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid, dadurch gekennzeichnet, dass man o-Toluidin in einem inerten organischen  
10 Lösungsmittel vorlegt, anschließend bei Temperaturen von 50 bis 100°C Buttersäurechlorid zudosiert, das Lösungsmittel entfernt, indem man zur Schmelze des erhaltenen Amids Wasser hinzufügt und wieder abdestilliert, das so erhaltene rohe Amid mit einem zur Bromierung geeigneten Lösungs-  
mittel versetzt und zu dieser Reaktionsmischung bei Temperaturen von 10 bis  
15 130°C 0,45 bis 0,95 Brom pro Mol des Amids und ergänzend auf 1 Mol ein Oxidationsmittel zufügt.
8. Verfahren zur Herstellung von N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid, dadurch gekennzeichnet, dass man o-Toluidin von 50 bis 100°C Buttersäure-  
20 chlorid zudosiert, das Lösungsmittel destillativ entfernt, und gegebenenfalls zur Schmelze des erhaltenen Amids Wasser hinzufügt und wieder abdestilliert.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Bromie-  
25 rung durchführt, indem man das Brom und das Oxidationsmittel einerseits und das Amid andererseits mit einer Toleranz des jeweiligen Verlaufs einer dieser Volumenströme von bis zu 20 % gleichzeitig dosiert.

10. N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid der Formel



(VIII).



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. Oktober 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/72690 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 231/00,  
233/54, 233/15, 231/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02924

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. März 2001 (15.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 15 279.1 28. März 2000 (28.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RODEFELD, Lars  
[DE/DE]; Hammerweg 35, 51375 Leverkusen (DE).  
HÖPFNER, Thomas [DE/DE]; Bertramstr. 73, 51103  
Köln (DE). KLAUSENER, Alexander [DE/DE]; Schiff-  
gesweg 18, 50259 Pulheim (DE). BEHRE, Horst  
[DE/DE]; Zur alten Linde 12, 51519 Odenthal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 28. Februar 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING N-BUTYRYL-4-AMINO-3-METHYL-METHYL BENZOATE AND THE NOVEL  
COMPOUND N-(4-BROMINE-2-METHYLPHENYL)-BUTANAMIDE

WO 01/72690 A3 (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON N-BUTYRYL-4-AMINO-3-METHYL-BENZOESÄUREME-  
THYLESTER UND DIE NEUE VERBINDUNG N-(4-BROM-2-METHYLPHENYL)-BUTANAMID

(57) Abstract: According to the invention, N-butyryl-4-amino-3-methyl-methyl benzoate is obtained in a particularly advantageous  
manner by, initially, reacting o-toluidine with butyric acid chloride, by brominating the reaction product and by reacting the bromide  
obtained therefrom with carbon monoxide and methanol in the presence of a palladium catalyst. The invention also relates to the  
important novel chemical compound N-(4-bromine-2-methylphenyl)-butanamide.

(57) Zusammenfassung: N-Butyryl-4-amino-3-methyl-benzoesäuremethylester wird in besonders vorteilhafter Weise ausgehend  
von o-Toluidin durch Umsetzung mit Buttersäurechlorid, Bromierung des Reaktionsprodukts und Umsetzung des erhaltenen Bro-  
mids mit Kohlenmonoxid und Methanol in Gegenwart eines Palladiumkatalysators erhalten. Die Erfindung umfasst auch die dabei  
wichtige neue chemische Verbindung N-(4-Brom-2-methylphenyl)-butanamid.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No  
PCT/EP 01/02924

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07C231/00 C07C233/54 C07C233/15 C07C231/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RIES U J ET AL: "6-Substituted benzimidazoles as new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activity, and structure-activity relationships" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 36, no. 25, 1993, pages 4040-4051, XP002135628 ISSN: 0022-2623 cited in the application * schema 5 * page 4045	1
A	EP 0 675 102 A (NIHON NOHYAKU CO LTD) 4 October 1995 (1995-10-04) page 3, line 25 - line 35 --- -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 October 2001

Date of mailing of the international search report

27/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In ternational Application No  
PCT/EP 01/02924

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! 19 February 2001 (2001-02-19) retrieved from STN Database accession no. 2001:1202716 XP002179987 * Propanamide, -(4-bromo-2-methylphenyl)-2-me thyl-; RN 330469-43-7 *</p> <p>-----</p>	10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No  
PCT/EP 01/02924

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0675102 A	04-10-1995	BR 9501287 A	31-10-1995
		CN 1115313 A,B	24-01-1996
		DE 69517461 D	20-07-2000
		DE 69517461 T	26-10-2000
		DK 675102 T	31-07-2000
		IL 113200 A	12-03-1999
		JP 7316099 A	05-12-1995
		KR 190473 B	01-06-1999
		TW 397819 B	11-07-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02924

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C231/00 C07C233/54 C07C233/15 C07C231/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	RIES U J ET AL: "6-Substituted benzimidazoles as new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activity, and structure-activity relationships" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 36, Nr. 25, 1993, Seiten 4040-4051, XP002135628 ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt * schema 5 * Seite 4045	1
A	EP 0 675 102 A (NIHON NOHYAKU CO LTD) 4. Oktober 1995 (1995-10-04) Seite 3, Zeile 25 - Zeile 35 ----- -/-	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Oktober 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/11/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bader, K

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir. ationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02924

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online!  19. Februar 2001 (2001-02-19)  retrieved from STN  Database accession no. 2001:1202716  XP002179987  *  Propanamide, -(4-bromo-2-methylphenyl)-2-me  thyl-; RN 330469-43-7 *</p> <p>-----</p>	10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In. tionales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02924

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0675102 A	04-10-1995	BR 9501287 A	31-10-1995
		CN 1115313 A,B	24-01-1996
		DE 69517461 D	20-07-2000
		DE 69517461 T	26-10-2000
		DK 675102 T	31-07-2000
		IL 113200 A	12-03-1999
		JP 7316099 A	05-12-1995
		KR 190473 B	01-06-1999
		TW 397819 B	11-07-2000
-----			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**